

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES  
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum  
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum  
8. Februar 2001 (08.02.2001)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer  
**WO 01/09064 A1**

- (51) Internationale Patentklassifikation<sup>7</sup>: C07B 41/06, C07C 45/46, B01J 19/00 (74) Gemeinsamer Vertreter: MERCK PATENT GMBH; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).
- (21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP00/06318 (81) Bestimmungsstaaten (national): AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.
- (22) Internationales Anmeldedatum: 5. Juli 2000 (05.07.2000)
- (25) Einreichungssprache: Deutsch
- (26) Veröffentlichungssprache: Deutsch
- (30) Angaben zur Priorität: 199 35 691.2 29. Juli 1999 (29.07.1999) DE (84) Bestimmungsstaaten (regional): ARIPO-Patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI-Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).
- (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme von US): MERCK PATENT GMBH [DE/DE]; Frankfurter Strasse 250, D-64293 Darmstadt (DE).
- (72) Erfinder; und
- (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WURZIGER, Hanns [DE/DE]; Greinstrasse 7b, D-64291 Darmstadt (DE). FABIAN, Kai [DE/DE]; Oberer Langerain 13, D-69259 Wilhelmsfeld (DE). SCHWESINGER, Norbert [DE/DE]; Sturmheide 10, D-98693 Ilmenau (DE).
- Veröffentlicht:  
— Mit internationalem Recherchenbericht.
- Zur Erklärung der Zweibuchstaben-Codes, und der anderen Abkürzungen wird auf die Erklärungen ("Guidance Notes on Codes and Abbreviations") am Anfang jeder regulären Ausgabe der PCT-Gazette verwiesen.

(54) Title: FRIEDEL-CRAFTS ACYLATION IN A STATIC MICROMIXER

(54) Bezeichnung: FRIEDEL-CRAFTS ACYLIERUNG IM STATISCHEN MIKROMISCHER

(57) Abstract: The invention relates to a method for the Friedel-Crafts acylation of organic compounds. The method is characterised in that a) a solution is produced which contains an acylation reagent and a strong acid; b) this solution is mixed in an intensive manner with an organic compound, preferably an aromatic or heteroaromatic compound in liquid or solution form c) in a temperable microreactor, whose outlet channel is optionally connected to a temperable capillary which measures several metres, during a sufficient dwell time. The product formed during the reaction is isolated from the collected reaction mixture.

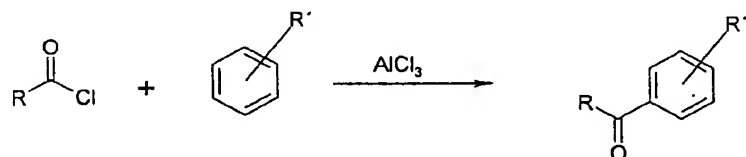
(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Friedel-Crafts Acylierung von organischen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß a) eine Lösung hergestellt wird, welche ein Acylierungsreagenz und eine starke Säure enthält, und diese mit; b) einer organischen Verbindung, vorzugsweise einer aromatischen oder heteroaromatischen Verbindung in flüssiger Form oder in Lösung; c) in einem temperierbaren Mikroreaktor, dessen Auslaßkanal gegebenenfalls mit einer mehrere Meter langen temperierbaren Kapillare verbunden ist, während einer ausreichenden Verweilzeit intensiv vermischt wird, und das während der Reaktion gebildete Produkt aus dem gesammelten Reaktionsgemisch isoliert wird.

WO 01/09064 A1

## Friedel-Crafts Acylierung im statischen Mikromischer

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Friedel-Crafts Acylierung von organischen Verbindungen, vorzugsweise Aromaten und Heteroaromaten, mit aus der Literatur bekannten Acylierungsreagenzien.

Die Friedel-Crafts Acylierung ist eine der wichtigsten Reaktionen zur Herstellung von verschiedensten Ketonen durch C-C-Verknüpfungsreaktionen, insbesondere zur Synthese von aromatischen Ketonen (Izumi, J. and Mukaiyama, T.: Chemistry Letters 1966, 739). Solche aromatischen Ketone sind Bestandteil von verschiedensten chemischen Stoffgruppen und sind ein herausragendes Merkmal wichtiger pharmazeutischer Wirkstoffe.



Zur Durchführung der Reaktion werden üblicherweise Säurechloride in Gegenwart verschiedenster Lewis-Säuren umgesetzt. In den meisten Fällen wird Aluminiumchlorid zu diesem Zweck eingesetzt.

Üblicherweise werden entsprechende Friedel-Crafts Acylierungen in wasserfreien Lösungsmitteln durchgeführt. Hierzu werden vornehmlich halogenierte Kohlenwasserstoffe, halogenierte Aromaten, Nitromethan und auch Schwefelkohlenstoff eingesetzt. Die Übertragung solcher Reaktionen in den technischen Maßstab stellt dieses immer ein erhebliches Problem dar, da die Lösungsmittel in unterschiedlicher Weise umweltbelastend sind. Bei Schwefelkohlenstoff besteht wegen seines niedrigen Dampfdrucks und Flammpunkts zusätzlich die Gefahr daß sich ein explosives Luft/Schwefelkohlenstoff- -Gemisch bildet. Auch fallen bei der Produktisolierung relativ große Mengen Abwässer mit hohem Salzgehalt an, die aufgearbeitet werden müssen. Ein weiterer problematischer Aspekt für die Durchführung von Friedel-Crafts Acylierungen im Industriemaßstab besteht in der starken Exothermie dieser Reaktionen.

Aus der Literatur sind auch Friedel-Crafts Reaktionen bzw. Acylierungen bekannt, die nicht in Gegenwart eines festen anorganischen Katalysators durchführbar sind. In all diesen Reaktionen werden entweder eutektische Salzschnmelzen, die teilweise bei Raumtemperatur flüssig sind, wie beispielsweise ionische Flüssigkeiten, eingesetzt, aber auch symmetrische Carbonsäureanhydride (Unger, F.: Ann. 504, 267, (1933) oder gemischte Carbonsäureanhydride zusammen mit einem Katalysator eingesetzt.

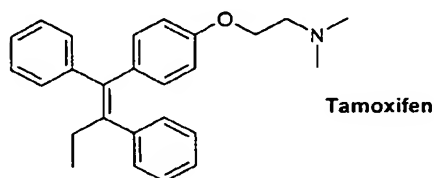
Durch Unger (Unger, F.: Ann. 504, 267, (1933) sind Experimente beschrieben, in denen Ketone hergestellt wurden durch Verwendung von Mischungen bestehend aus Carbonsäuren und Carbonsäureanhydriden.

Mit dem Bekanntwerden stärkerer Carbonsäuren als Chloressigsäure, insbesondere von Trifluoressigsäure, wurden diese in Form ihrer Anhydride zur Herstellung von gemischten Carbonsäureanhydriden verwendet (Bourne, E. J., Stacey, M., Tatlow, J. C., and Tedder, J. M.: J. Chem. Soc. 1949, 2976; Bourne, E. J., Stacey, M., Tatlow, J. C., and Tedder, J. M.: J. Chem. Soc. 1951, 718; Bourne, E. J., Stacey, M., Tatlow, J. C., and Worrall, R: J. Chem. Soc. 1954, 2006).

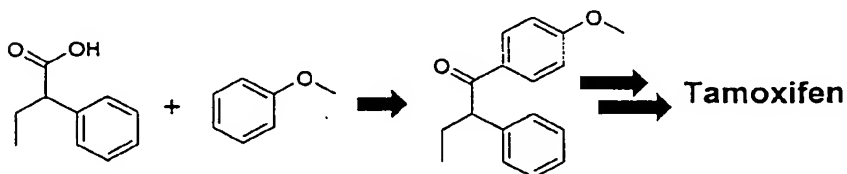
Durchführbar sind auch Reaktionen von Säurechloriden und -anhydriden in Gegenwart von Katalysatoren; und zwar werden von Effenberger et. al. entsprechende Reaktionen beschrieben, zu deren Durchführung Trifluormethansulfonsäure als Katalysator eingesetzt wird. (Effenberger, F. and Eppe, G.: Ang. Chem. 84, 295, (1972)). In den beschriebenen Beispielen führte 1 Mol-% der Supersäure Trifluormethansulfonsäure selbst dann zu zufriedenstellenden Ketonausbeuten, wenn recht unreaktive aromatische Substrate wie Benzol verwendet wurden.

Durch die Kombination von Tris(trifluormethansulfonsäure)-Titan(IV)-chlorid (Izumi, J. and Mukaiyama, T.: Chemistry Letters 1966, 739) mit Trifluormethansulfonsäure wurde ein Katalysatorsystem gefunden, durch das die Acylierung einer großen Zahl verschiedenster aromatischer Verbindungen beschleunigt werden kann.

In einer neueren Veröffentlichung über die industrielle Verwendung von Friedel-Crafts-Reaktionen in homogener Phase (Smyth, T.P. and Corby, B.W.: Organic Process Research & Development 1, 264, (1997)) wurde weiterhin eine Methode zur Acylierung in der Synthese von Tamoxifen beschrieben, welches ein häufig eingesetztes Antiöstrogen in der Behandlung von bestimmten Brustkrebsarten ist. In diesem Fall wurde ein gemischtes Anhydrid in situ hergestellt durch Lösen von 2-Phenylbuttersäure in Trifluoressigsäureanhydrid und Katalyse durch 85-%ige Phosphorsäure. In einer späteren Veröffentlichung werden die während dieser Reaktion möglicherweise gebildeten Zwischenprodukte diskutiert (Smyth, T.P. and Corby, B.W.: J. Org. Chem. 63, 8946, (1998)).



Es gibt verschiedene Methoden zur Synthese von Tamoxifen. Eine davon erfolgt durch die Friedel-Crafts Acylierung von Anisol mit 2-Phenylbuttersäure und die anschließende Umsetzung des erhaltenen Ketons in das erwünschte Produkt in weiteren Reaktionsstufen.



Es gibt auch eine große Zahl von Veröffentlichungen, die sich mit Fragen des Reaktionsmechanismus von Friedel-Crafts-Reaktionen (Olah, G.A.: Friedel-Crafts and Related Reactions, Wiley-Interscience, New York, 1964) beschäftigen, von denen die meisten heute beantwortet sind (Effenberger, F., Eberhard, J.K. and Maier, A. H.: J. Amer. Chem. Soc. 118, 12572, (1996)).

Nachteilig ist bei allen angesprochenen Methoden, die nicht in Gegenwart von festen anorganischen Katalysatoren durchgeführt werden, daß

mit stark ätzenden Säuren bzw. Säureanhydriden gearbeitet werden muß.

5 Berücksichtigt man all diese Informationen, ist es nicht überraschend, daß weiterhin ein Bedarf besteht einerseits an effizienteren Katalysatoren, bzw. entsprechenden verbesserten katalysierten Fiedel-Crafts-Reaktionen, andererseits aber auch an in einfacher Weise durchführbaren und preiswerten Verfahren zur Herstellung von acylierten aromatischen Verbindungen, die zu hohen Ausbeuten führen, ein möglichst ge-  
10 ringes Umwelt gefährdendes Potential und eine gute Temperaturkontrolle aufweisen.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, ein einfach und preiswert durchführbares Verfahren zur Acylierung von aromatischen organischen Verbindungen zur Verfügung zu stellen, von dem möglichst  
15 keine Umweltgefährdung ausgehen und durch das die Entstehung von großen Mengen salzhaltiger Abwässer vermieden werden kann.. Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es auch, ein einfach und preiswertes Verfahren zur Herstellung von Tamoxifen zur Verfügung zu stellen.

20 Die Lösung der Aufgabe erfolgt durch ein Verfahren zur Friedel-Crafts Acylierung von organischen Verbindungen, zu dessen Durchführung  
a) eine Lösung hergestellt wird, welche ein Acylierungsreagenz und eine starken Säure enthält, und diese mit  
25 b) einer organischen Verbindung, vorzugsweise einer aromatischen oder heteroaromatischen Verbindung in flüssiger Form oder in Lösung  
c) in einem temperierbaren Mikroreaktor, dessen Auslaßkanal gegebenenfalls mit einer mehrere Meter langen temperierbaren Kapillare verbunden ist, während einer ausreichenden Verweilzeit intensiv vermischt  
30 wird, und das während der Reaktion gebildete Produkt aus dem gesammelten Reaktionsgemisch isoliert wird.

Gegenstand der Erfindung ist somit auch ein Verfahren, zu dessen Durchführung als Mikroreaktor ein temperierbarer miniaturisierter  
35 Durchflußreaktor eingesetzt wird.

Erfindungsgemäß kann dieses Verfahren kontinuierlich durchgeführt werden.

Vorzugsweise wird der Reaktionsverlauf chromatographisch verfolgt.  
5 Dies kann durch Gaschromatographie aber auch durch HPLC erfolgen.  
Andere Analysemethoden sind aber ebenfalls möglich..

Zur Durchführung des Verfahrens ist insbesondere ein Durchflußreaktor einsetzbar, dessen Kanäle einen Durchmesser von 25 µm bis 1 mm aufweisen.

10 Erfindungsgemäß wird die Durchflußrate im Mikroreaktor so eingestellt, daß sich eine Verweilzeit ergibt, die mindestens der maximalen Reaktionsdauer entspricht. Vorzugsweise wird die Durchflußrate im Mikroreaktor so eingestellt wird, daß eine Verweilzeit von 1,5 Stunden erzielt wird.

15 Gegenstand der Erfindung ist daher ein Verfahren in dem die Durchflußrate im Mikroreaktor im Bereich von 3 µl/min bis 10 ml/min eingestellt wird.

20 Erfindungsgemäß kann die Reaktion bei einer Temperatur im Bereich von -78 bis 150 °C erfolgen.

Vorzugsweise wird die Reaktion bei einer Temperatur im Bereich von 20 bis 60 °C durchgeführt.

25 Im Verfahren kann als katalytisch wirkende Säure eine Säure ausgewählt aus der Gruppe Chloressigsäure, Trifluoressigsäureanhydrid, Triflourmethansulfonsäureanhydrid und dihalogenierte Phosphorsäure, Schwefelsäure, eine Sulfonsäure wie Alkylsulfonsäure, z. B. Methansulfonsäure, oder Arylsulfonsäure, Eisen-(III)-halogenide, Zinntetrachlorid, Aluminiumhalogenide, Alkylaluminiumhalogenide, Bortrihalogenide,  $\text{BeCl}_2$ ,  $\text{CdCl}_2$ ,  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{GaCl}_3$ ,  $\text{SbCl}_3$ ,  $\text{BiCl}_3$ ,  $\text{TiCl}_4$ ,  $\text{ZrCl}_4$ ,  $\text{VCl}_4$ ,  $\text{SbCl}_5$ , Metallalkyle, Metallalkoxide, Komplexverbindungen, wie  $\text{ME}_2\text{TiCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{RuCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  und weitere Lewisäuren eingesetzt werden.

35 Als Acylierungsreagenz kann im erfindungsgemäßen Verfahren ein Säurehalogenid, ausgewählt aus der Gruppe der aliphatischen und

aromatischen Carbonsäuren, deren gemischte Anhydride mit Halogen-carbonsäuren und Sulfonsäuren und symmetrischen Anhydride, Ketene, Ester, Lactone und Amide eingesetzt werden (V. I. Minkiu, C. N. Davo-teenko, Russ. Chem. Rev. (Engl. Transl.) (1960), 29, 599).

5 Eine Lösung der erfindungsgemäßen Aufgabe besteht aber auch darin, daß als Acylierungsreagenz ein Säureanhydrid aus der Gruppe der gemischten Anhydride und Phenylbuttersäureanhydrid eingesetzt wird.

10 Durchgeführt werden kann das Verfahren, indem als organische Verbindung eine Verbindung ausgewählt aus der Gruppe der Olefine, Aromaten, wie beispielsweise Anisol, der Heteroaromaten, und der Metallocene eingesetzt wird.

15 In dem Verfahren der vorliegenden Erfindung sind als Lösungsmittel Lösungsmittel ausgewählt aus der Gruppe der chlorierten Kohlenwasserstoffe, Paraffine, Ether, Säureamide, Nitrile, Schwefelkohlenstoff, Nitroaliphaten, und Nitroaromaten einsetzbar.

20 Zur Durchführung des Verfahrens wird die starke Säure bezogen das Acylierungsmittel im molaren Verhältnis von 1 : 1 bis 1 : 1,5, vorzugsweise 1 : 1 bis 1 : 1,2, zugegeben. Gute Produktausbeuten werden erzielt, wenn das molare Verhältnis der organischen Verbindung zum Acylierungsmittel 1 : 1 bis 1 : 1,5, vorzugsweise 1 : 1 bis 1,1 : 1,3 beträgt.

25 Aufgrund der oben angeführten Nachteile von Fiedel-Crafts-Reaktionen bei der Durchführung im technischen Maßstab und der durch die Literatur bekannten Möglichkeit, solche Reaktionen nicht in Gegenwart fester Katalysatoren sondern solcher in gelöster Form durchzuführen, wodurch die Entstehung von großen Abwassermengen vermieden und  
30 die Rückführung der eingesetzten Säurehalogenide und Säuren durchgeführt werden kann, wurden Versuche mit dem Ziel durchgeführt, in einer homogenen flüssigen Phase arbeiten zu können.

35 Da dieser Vorteil mit dem Nachteil erkaufte wird, daß in Gegenwart von sehr starken Säuren gearbeitet werden muß, die nicht nur in geringen

Mengen eingesetzt werden müssen, war es das Ziel, das hiervon ausgehende Risiko so klein wie möglich zuhalten.

5 Aus verschiedenen Veröffentlichungen und Patentanmeldungen der letzten Jahre sind miniaturisierte Durchflußreaktoren für organische Reaktionen bekannt. Ein besonderer Vorteil dieser Reaktoren besteht darin, daß sich zu jedem Zeitpunkt nur geringe Mengen Reaktionsgemisch im Reaktor befinden. Daher bietet sich dieser Reaktortyp an für Reaktionen, die unter Verwendung besonders aggressiver oder umweltgefährdender Chemikalien durchgeführt werden müssen.

10 In zahlreichen Versuchen wurde versucht, die oben genannte Reaktion in einem miniaturisierten Durchflußreaktor durchzuführen. Für die Experimente wurden entsprechende Reaktoren eingesetzt, welche mit Hilfe von Technologien herstellbar sind, die in der Herstellung von Silikon-Chips angewendet werden (Schwesinger, N., Marufke, O., Stubenrauch, M., Hohmann, M. and Wurziger, H. in MICRO SYSTEM Technologies 98, VDE-Verlag GmbH, Berlin and Offenbach 1998). Bevorzugt werden solche Reaktoren hergestellt, indem dünne Siliziumstrukturen miteinander verbunden werden. Es können aber auch vergleichbare Reaktoren eingesetzt werden, die aus anderen, gegenüber den Reaktionsmedien inerten Werkstoffen hergestellt sind. Gemeinsam ist diesen miniaturisierten Reaktoren, daß sie sehr dünne Kanäle aufweisen, welche an sich sehr leicht zum Verstopfen durch in der Reaktionslösung enthaltene oder gebildete Partikel neigen.

25 Zur Durchführung der beschriebenen Acylierungen sind Mikromischer geeignet, wie sie beispielsweise in WO 96/30113 A1 beschrieben sind. Geeignet sind aber auch einfacher ausgestaltete statische Mikromischer, worin eine ausreichend intensive Durchmischung der eingesetzten Flüssigkeiten in einfachen zopfförmig sich kreuzenden Kanälen erfolgt und eine ausreichende Verweilzeit des Reaktionsgemischs für die Reaktion im Reaktor gewährleistet ist.

35 Anders als in üblicherweise verwendeten technischen Anlagen zur Durchführung von chemischen Reaktion läßt sich nach dem erfindungsgemäßen Verfahren in den verwendeten Mikromischersystemen einer-



5 seits die Temperatur des Reaktionsgemischs in jedem Volumenelement konstant halten. Außerdem befinden sich zu jedem Zeitpunkt in der Vorrichtung nur sehr geringe Eduktmengen. Dieses bedeutet, daß im vorliegenden Mikromischersystem ohne weiteres Reaktionen durchgeführt werden können, welche bisher nur unter besonderen und teuren Sicherheitsvorkehrungen erfolgen konnten.

10 Eine der Grundvoraussetzungen für die Durchführbarkeit der Acylierungen in solchen miniaturisierten Durchflußreaktoren besteht daher darin, daß sie in homogener flüssiger Phase erfolgen kann und Ausfällungen oder die Bildung von Partikeln während der Reaktion vermieden werden können.

15 Um dieses gewährleisten zu können, wurden in verschiedenen Versuchen die Bedingungen untersucht, unter denen Friedel-Crafts Acylierungen in garantiert homogener flüssiger Phase erfolgen können.

20 Da ein Schritt zur Synthese von Tamoxifen in der Acylierung von Anisol besteht, wird im folgenden diese Reaktion sowie eine Acylierung von Benzofuran, einem wichtigen Grundbaustein für zahlreiche pharmazeutische Wirkstoffe, modellhaft und stellvertretend für andere Friedel-Crafts Acylierungen unter verschiedenen Reaktionsbedingungen betrachtet.

25 Aus Gründen der Verfügbarkeit der Edukte (racemische 2-Phenylbuttersäure ist kommerziell erhältlich) werden für die Durchführung der Modellversuche die gleichen Reaktionsbedingungen gewählt, die auch zur Synthese enantiomerenreinen 1-(4-Methoxyphenyl)2-phenyl-1-butanons eingehalten werden (McCague, R., and Leclercq, G.: J. Med. Chem. 30, 1761, (1987)).

30 Um die Ausbeuten der in homogener Phase durchgeführten Friedel-Crafts Acylierungen zu verbessern, wurden auch andere Säuren als Trifluoressigsäure als Katalysatoren verwendet; und zwar wurden Säuren wie Trifluormethansulfonsäure und dihalogenierte Phosphorsäuren und 85%ige Phosphorsäure getestet, deren größere Affinität gegenüber den abzuspaltenden Gruppen aus der Literatur bekannt ist (Effenberger, F. and Epple, G.: Ang. Chem. 84, 294, (1972); Effenberger, F., König, G. and Klenk, H.: Chem. Ber. 114, 926, (1981)).

35

Für die durchgeführten Versuche hat sich als von Bedeutung herausgestellt, daß gemischte aromatische Säuren zur Disproportionierung neigen. Es ist seit langem bekannt, daß unter bestimmten Bedingungen gemischte Anhydride in symmetrische disproportionieren können (Hurd, C.D., Dull, M.F. : J. Amer. Chem. Soc. 54, 3427, (1932)). Diese Reaktion konnte in einer Reihe von Versuchen beobachtet werden, auf die hier ebenfalls eingegangen werden soll. Beim Vermischen von Phenylbuttersäure mit Trifluoressigsäureanhydrid wurde das gemischte Anhydrid gebildet. Anscheinend wurde dieses unsymmetrische Anhydrid in symmetrisches Phenylbuttersäureanhydrid und Trifluoressigsäure disproportioniert. Die durchgeführten Versuche haben gezeigt, daß die verschiedenen Anhydride sich im Reaktionsgemisch im Gleichgewicht befinden und daß hierdurch die erzielten Ausbeuten in erheblichem Ausmaß beeinflusst werden. Folglich muß bei Reaktionen, die in Gegenwart von Trifluoressigsäureanhydrid durchgeführt werden, die als Acylierungsreagenz eingesetzte organische Säure im Überschuß eingesetzt werden.

Durch die Versuche wurde gefunden, daß nennenswerte bis zufriedenstellende Produktausbeuten erst dann erzielt werden, wenn ein molares Verhältnis der starken Säure bezogen das Acylierungsmittel von 1 : 1 eingestellt wird. Durch Einsatz der stärkeren Säuren werden bei diesem Verhältnis bereits zufriedenstellende Ergebnisse erzielt. Allgemein wurde gefunden, daß sich das erfindungsgemäße Verfahren mit zufriedenstellenden bis sehr guten Ausbeuten durchführen läßt wenn das molare Verhältnis auf 1 : 1 bis 1 : 1,5, vorzugsweise 1 : 1 bis 1 : 1,2 eingestellt wird. Die jeweils gefundenen Ergebnisse werden durch sehr stark von den eingestellten Verfahrensparametern Temperatur und Durchflußrate bestimmt. Als günstig hat es sich erwiesen, wenn das zur Durchführung des Verfahrens eingestellte molare Verhältnis der organischen Verbindung zum Acylierungsmittel 1 : 1 bis 1 : 1,5, vorzugsweise 1 : 1 bis 1,1 : 1,3, beträgt.

Durch die Versuche wurde gefunden, daß die erfindungsgemäßen Acylierungen mit den folgenden in der Literatur (Unger, F.: Ann. 504, 267, (1933); Olah, G.A.: Friedel-Crafts and Related Reactions, Wiley-Interscience, New York, 1964) beschriebenen Reagenzien

- Säurehalogenide
- Säureanhydride
- 5   • Carbonsäuren im Gemisch mit Trifluoressigsäureanhydrid und
- Carbonsäuren im Gemisch mit Trifluormethansulfonsäureanhydrid.

Durchgeführt werden können unter der Voraussetzung, daß:

- 10   a) während der Passage durch die Mikrosysteme alle Substanzen in der gelösten flüssigen Phase bleiben und nicht ausfallen,
- b) die Umsetzung im statischen Mischer mit guten bis sehr guten Ausbeuten verläuft und
- 15   c) die Selektivität durch Variation verschiedener Parameter, wie beispielsweise Konzentration, Temperatur oder Verweilzeit, beeinflußt werden kann.

Im erfindungsgemäßen Verfahren können, wie vorher bereits aufgezählt, als Acylierungsreagenzien Säurechloride und Säureanhydride und Phenylbuttersäureanhydrid oder Carbonsäuren eingesetzt werden. Vorzugsweise werden bei Raumtemperatur flüssige Verbindungen als Acylierungsreagenzien eingesetzt. Es ist aber auch möglich, das Acylierungsreagenz vor dem Vermischen im temperierten Mikroreaktor zu erwärmen. Vorteilhafter ist es jedoch, es in einem solchen Fall in einem inerten Lösungsmittel zu lösen. In dem erfindungsgemäßen Verfahren können, wie oben bereits aufgeführt, organische Verbindungen, vorzugsweise aromatische Verbindungen, wie beispielsweise Anisol oder heteroaromatische Verbindungen acyliert werden. Wie für die Acylierungsmittel bereits gesagt, werden vorzugsweise solche organischen Verbindungen eingesetzt, die bei Raumtemperatur in flüssiger Form vorliegen. Es können aber auch solche eingesetzt werden, die vor dem Vermischen im temperierten Mikromischer durch Erwärmen verflüssigt werden müssen. Es ist aber auch möglich, sie ebenfalls vorab in einem

Es wurde gefunden, daß Friedel-Crafts Acylierungen im statischen Mikromischer mit guten bis sehr guten Ausbeuten verlaufen, und daß die Selektivität der Reaktionen durch Variation verschiedener Parameter, wie beispielsweise Konzentration, Temperatur, Katalysator oder Verweilzeit, beeinflusst werden kann.

Vorteilhaft bei der erfindungsgemäßen Acylierung in Mikrofluidsystemen ist eine verbesserte Durchmischung des gesamten Reaktionsgemischs, ein verbesserter Massen- und Wärmetransport, eine bessere Kontrolle der Reaktionszeit und vor allem die erhöhte Sicherheit. Hierfür verantwortlich sind die im System befindlichen sehr geringen Reagenzmen-  
gen. Von besonderem Vorteil ist, daß sich diese Reaktion in einem miniaturisierten Durchflußreaktor kontinuierlich durchführen läßt.

In dem für die Versuche verwendeten Mikromischer wurde ursprünglich die Durchflußrate auf 5 µl/min eingestellt. Dieses entspricht in einem geeigneten Kapillarrohr oder ähnlichen System als Verweiler einer Verweilzeit von 1,5 Stunden. Diese Vorgaben wurden eingehalten für weitere Versuche, die bei unterschiedlichen Temperaturen durchgeführt wurden. Da die Reaktionsgeschwindigkeit mit steigender Temperatur zunimmt, wurde anhand der erzielten Ausbeuten gefunden, daß eine Erhöhung der Produktausbeute unter den gegebenen Bedingungen oberhalb einer Reaktionstemperatur nicht mehr möglich ist.

Durch Senkung der Durchflußrate auf 3,75 µl/min und damit verbundener Erhöhung der Verweilzeit auf 2,5 Stunden wurde gefunden, daß ein Maximum der Produktausbeute bereits bei einer Reaktionstemperatur von 40 °C erzielt werden konnte. Bei dieser Temperatur war nicht reagiertes Phenylbuttersäureanhydrid nicht mehr nachweisbar. Gleichzeitig war jedoch bei der gewählten Durchflußrate ein neues Nebenprodukt nachweisbar, das bei höheren Temperaturen nicht mehr gefunden wird.

Durch Variation sowohl der Durchflußrate als auch der Temperatur werden demnach sowohl die Produktausbeute als auch Bildung von Nebenprodukten in einer Friedel-Crafts Acylierung stark beeinflusst. Einem Fachmann ist es jedoch möglich, diese Parameter, abgestimmt auf die jeweilige Reaktion optimal einzustellen.

Alle Versuche, diese Reaktion in dem vorgegebenen Durchflußreaktor mit höheren Durchflußraten als der ursprünglich gewählten durchzuführen, waren mit verminderten Produktausbeuten verbunden, was darauf zurückzuführen ist, daß durch die verminderte Verweilzeit im Reaktor die Reaktion offensichtlich noch nicht beendet war.

Zur Erhöhung der je Zeiteinheit erzielten Produktmenge ist es jedoch dem Fachmann auch möglich, durch Variation des verwendeten miniaturisierten Durchflußreaktors eine verlängerte Verweilzeit bei gleichzeitig unveränderten Reaktionsbedingungen zu erzielen, wodurch es ihm möglich ist, die Durchflußgeschwindigkeit zu steigern und gleichzeitig die erzielbare Produktmenge zu erhöhen. Es ist aber auch möglich, das Reaktionsgemisch durch zwei oder mehrere hintereinander geschaltete miniaturisierte Durchflußreaktoren zu führen, so daß bei erhöhter Durchflußgeschwindigkeit die Reaktion beendet und somit die erzielte Produktmenge gesteigert werden kann.

Unter Variation des verwendeten miniaturisierten Durchflußreaktors ist auch zu verstehen, daß einerseits eine erhöhte Zahl der den Durchflußreaktor aufbauenden Einzelstrukturen miteinander verbunden werden können, wodurch die Länge der sich in dem Durchflußreaktor befindlichen dünnen Kanälchen gesteigert wird. Dem Fachmann ist es aber auch möglich, durch Veränderung der Lage der Kanälchen in den miteinander verbundenen Strukturen eine Verlängerung zu erzielen. Aus der Patentliteratur sind verschiedenste Lösungen dieses Problems bekannt.

Zur Durchführung des erfindungsgemäßen Verfahrens sind insbesondere solche miniaturisierten Durchflußreaktoren geeignet, deren Kanälchen einen Durchmesser von wenigstens 25µm aufweisen. Einsetzbar sind selbst noch Mikroreaktoren deren Kanälchen Durchmesser von 1mm aufweisen, da auch hier noch die oben beschriebenen Vorteile nachweisbar sind.

Wird die Fiedel-Crafts Reaktion in einem Durchflußreaktor mit einem größeren Durchmesser der durchströmten Kanälchen durchgeführt, ist, wie oben bereits angedeutet, die Durchflußrate so anzupassen, daß die

Verweilzeit des Reaktionsgemischs im Reaktor so lang ist, daß die gewünschte Reaktion beendet werden kann, und eine optimale Produktausbeute erzielt werden kann. Um die Reaktion zu beenden, ist es aber auch möglich, den Auslaßkanal des durchströmten statischen Mikromischers mit einer entsprechend langen temperierbaren Kapillare mit geeignetem Durchmesser zu verbinden. Nach dem Durchströmen dieser Kapillare kann das gebildete Produkt aufgearbeitet werden.

Entscheidend für die Wahl des einzusetzenden miniaturisierten Durchflußreaktors ist, daß

- das Reaktionsgemisch in jedem Volumenelement gleichmäßig intensiv vermischt wird,
- die Kanälchen so weit sind, daß ein ungehindertes Durchströmen möglich ist ohne daß sich ein unerwünschter Druck aufbaut oder daß sie durch Inhomogenitäten verstopfen ,
- die Länge und der Durchmesser der durchströmten Kanälchen eine ausreichende Verweilzeit zum Beenden der Reaktion gewährleisten,
- eine gleichmäßige Temperierung in jedem Volumenelement des Reaktors gewährleistet ist,
- dichte und sichere Anschlußmöglichkeiten für Zu- und Ableitungen von Flüssigkeiten, gegebenenfalls auch für weiteres Equipment zur Reaktionskontrolle oder für Analysezwecke gegeben sind,
- eine dichte Verbindung der den Mikroreaktor bildenden Einzelteile bzw. Strukturen sowohl innen als auch außen gegeben ist, so daß die Flüssigkeit-führenden Kanäle voneinander getrennt sind und keine Flüssigkeit nach außen austreten kann,
- eine leichte Handhabbarkeit bei Störungen gewährleistet ist.

Zum besseren Verständnis und zur Verdeutlichung der vorliegenden Erfindung werden im folgenden Modellbeispiele gegeben, die im Rahmen des Schutzbereichs der vorliegenden Erfindung liegen, nicht jedoch geeignet sind, die Erfindung auf diese Beispiele zu beschränken. Als im Rahmen der vorliegenden Erfindung liegend sind, wie oben schon gesagt, auch solche Acylierungen von organischen Verbindungen zu verstehen, die mit dem Fachmann ebenfalls bekannten statischen miniaturisierten Durchflußreaktoren durchgeführt werden, wobei jedoch die verwendeten Durchflußreaktoren zur Herstellung von größe-

ren Produktmengen in der gleichen Zeiteinheit größere Durchflußmengen erlauben können und weiterhin in jedem Volumenelement des Reaktors sowohl eine gleichmäßige Temperierung als auch homogene Vermischung gewährleisten.

5

## Beispiele

### A

10

2-Phenyl-buttersäure (2.97 g) wurden mit Trifluoressigsäureanhydrid (4.3 g) vermischt. Eine 2ml-Einwegspritze wurde mit diesem Gemisch gefüllt. Eine weitere 2ml-Einwegspritze wurde mit reinem Anisol gefüllt. Beide Einwegspritzen wurden an einer "Harvard Apparatus pump 22"-Pumpe angeschlossen und mit einem miniaturisierten statischen Silikon-durchflußmischer verbunden, an dessen Auslaßkanal wiederum eine 10 m lange Kapillare aus rostfreiem Stahl angeschlossen war (Schwesinger, N., Marufke, O., Stubenrauch, M. Hohmann, M; Wurzi-ger, H. in MICRO SYSTEM Technologies 98, VDE-Verlag GmbH, Berlin und Offenbach 1998). Zu Beginn der Versuche wurde dieser Aufbau geeicht in Bezug auf Verweilzeit in Abhängigkeit von der Durchflußrate (Figur 1).

20

25

Der Reaktionsverlauf wurde verfolgt mit einem Merck Hitachi HPLC-Chromatographiegerät (L 6200 pump, variable wavelength UV-detector and D 2500 chromato integrator). Die verwendete Säule war eine Merck Lichrocart RP Select B 250/4. Als Lösungsmittel wurde ein Gemisch aus 70% Acetonitril und 30 % Wasser, worin 1% Trifluoressigsäure enthalten war, mit Durchflußrate von 0,6 ml/min verwendet. Der Detektor war auf eine Wellenlänge von 215 nm eingestellt (siehe Figur 1).

30

Die Versuchsergebnisse, dargestellt in Figur 2 wurden bei einer Durchflußrate von 5 µl/min ermittelt. Letzteres entspricht einer Verweilzeit von 1, 5 Stunden. Die Reaktionstemperatur wurde in 10°-Schritten von 20 °C auf 90 °C. erhöht.

35

Durch die Versuche wurde gefunden, daß die Produktausbeute mit steigender Reaktionstemperatur ansteigt. Wobei jedoch gleichbleibend etwa 10 % nicht umgesetzte Phenylbuttersäureanhydrid nachweisbar sind (siehe Figur 2).

In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Durchflußrate auf 3,75 µl/min eingestellt. Diese entspricht einer Verweilzeit von 2,5 Stunden. Die Reaktionstemperatur wurde in 20°-Schritten von 20 auf 60 °C erhöht (siehe Figur 3).

Anhand der HPLC-Analysen wurde ermittelt, daß bei einer Reaktionstemperatur von 20 °C lediglich 6,3 % des erwünschten Produkts zusammen mit einem weiteren Produkt gebildet worden war. Durch Erhöhung der Reaktionstemperatur auf 40 °C wurde eine maximale Produktausbeute erzielt, die nicht weiter gesteigert werden konnte bei sonst gleichbleibenden Reaktionsbedingungen. Gleichzeitig war durch die HPLC-Analyse kein 2-Phenylbuttersäureanhydrid mehr nachweisbar.

In einem Vergleichsversuch wurde handelsübliches Phenylbuttersäureanhydrid (0,93 g) in Acetonitril (3 ml) gelöst und bei 70 °C mit Anisol (0,33 g) in Acetonitril (3,7 ml) bei einer Durchflußrate von 5 µl/min umgesetzt.

Es wurde gefunden, daß kein Keton gebildet wird, wenn unter den gegebenen Versuchsbedingungen keine Trifluoressigsäure zugegeben wird. In Gegenwart von Spuren von Trifluoressigsäure wurden nur sehr geringe Mengen Keton gebildet.

Erst wenn das Verhältnis Phenylbuttersäureanhydrid und Anisol zu Trifluoressigsäure auf ein molares Verhältnis von 1 : 1 eingestellt wird, wird eine Ausbeute von 21 % Keton und von 4,7 % Phenylbuttersäureanhydrid erhalten.

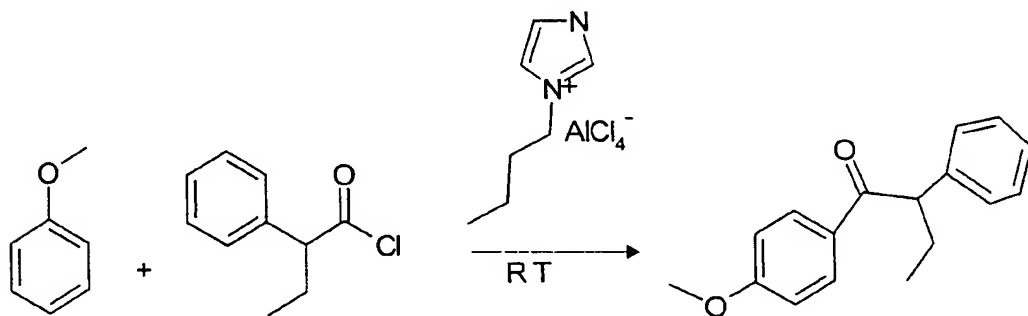


## B

Buttersäure (1.59 g) wurde mit Trifluoressigsäureanhydrid vermischt. Eine 2 ml-Einwegspritze wurde mit diesem Gemisch gefüllt. Eine weitere 2 ml-Einwegspritze wurde mit reinem Benzo[b]furanon gefüllt. Beide Einwegspritzen wurden an einer "Harvard Apparatus pump 22"-Pumpe angeschlossen und mit einem miniaturisierten statischen Silikon-durchflußmischer verbunden, an dessen Auslaßkanal wiederum eine 2,7 m lange Kapillare aus rostfreiem Stahl angeschlossen war (Schwesinger, N., Marufke, O., Stubenrauch, M. Hohmann, M; Wurzi-ger, H. in MICRO SYSTEM Technologies 98, VDE-Verlag GmbH, Berlin und Offenbach 1998). Die Reaktionstemperatur wurde auf 50 °C und die Durchflußrate auf 10 µl/min eingestellt. Der Reaktionsverlauf wurde wie in A beschrieben verfolgt und ausgewertet. Es wurde das 2-Butyryl-benzofuranon in > 60%iger Ausbeute erhalten.

## C

In gleicher Weise erfolgt die Umsetzung von Anisol mit 2-Phenylbuttersäurechlorid in N-Butyl-N-Methylimidazolium-tetrachloroaluminat (ionische Flüssigkeit) nach folgender allgemeiner Reaktionsgleichung:



## PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Friedel-Crafts Acylierung von organischen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, daß
  - a) eine Lösung hergestellt wird, welche ein Acylierungsreagenz und eine starken Säure enthält, und diese mit
  - b) einer organischen Verbindung, vorzugsweise einer aromatischen oder heteroaromatischen Verbindung in flüssiger Form oder in Lösung
  - c) in einem temperierbaren Mikroreaktor, dessen Auslaßkanal gegebenenfalls mit einer mehrere Meter langen temperierbaren Kapillare verbunden ist, während einer ausreichenden Verweilzeit intensiv vermischt wird, und das während der Reaktion gebildete Produkt aus dem gesammelten Reaktionsgemisch isoliert wird.
2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem verwendeten Mikroreaktor um einen temperierbaren miniaturisierten Durchflußreaktor handelt.
3. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß es sich um ein kontinuierliches Verfahren handelt.
4. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß der Reaktionsverlauf gaschromatographisch verfolgt wird.
5. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß ein Durchflußreaktor verwendet wird, dessen Kanäle einen Durchmesser von 25 µm bis 1 mm aufweisen.
6. Verfahren gemäß einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Durchflußrate im Mikroreaktor so eingestellt wird, daß sich eine Verweilzeit einstellt, die mindestens der maximalen Reaktionsdauer entspricht.
7. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Durchflußrate im Mikroreaktor so eingestellt wird, daß eine Verweilzeit von 1,5 Stunden erzielt wird.

8. Verfahren gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß eine Durchflußrate von 3 µl/min bis 10 ml/min eingestellt wird.
- 5 9. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion bei einer Temperatur im Bereich von 10 bis 90 °C erfolgt.
- 10 10. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktion bei einer Temperatur im Bereich von 20 bis 60 °C erfolgt.
- 15 11. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß als starke Säure eine Säure ausgewählt aus der Gruppe Trifluoressigsäureanhydrid, Triflourmethansulfonsäureanhydrid und dihalogenierte Phosphorsäure verwendet wird.
- 20 12. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Acylierungsreagenz ein Säurehalogenid, eingesetzt wird.
- 25 13. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Acylierungsreagenz ein Säureanhydrid eingesetzt wird.
- 30 14. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als Acylierungsreagenz Phenylbuttersäureanhydrid eingesetzt wird.
- 35 15. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß als organische Verbindung Anisol eingesetzt wird.
16. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 15, dadurch gekennzeichnet, daß die organische Verbindung vorab in einem Lösungsmittel, gegebenenfalls in einem ionischen Lösungsmittel gelöst wird.
17. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die katalytisch wirkende Säure bezogen das Acylierungsmittel im molaren Verhältnis von 1 : 1 bis 1 : 1,5, vorzugsweise 1 : 1 bis 1 : 1,2 zugegeben wird.

18. Verfahren gemäß der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß das molare Verhältnis der organischen Verbindung zum Acylierungsmittel 1 : 1 bis 1: 1,5, vorzugsweise 1 : 1 bis 1,1 : 1,3 beträgt.

5

10

15

20

25

30

35

1/1

Fig.1

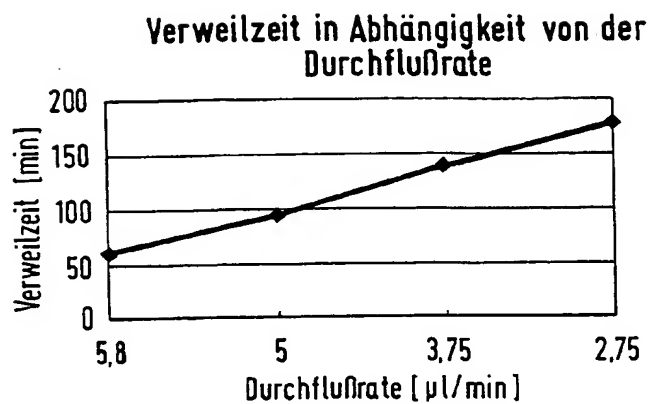


Fig.2

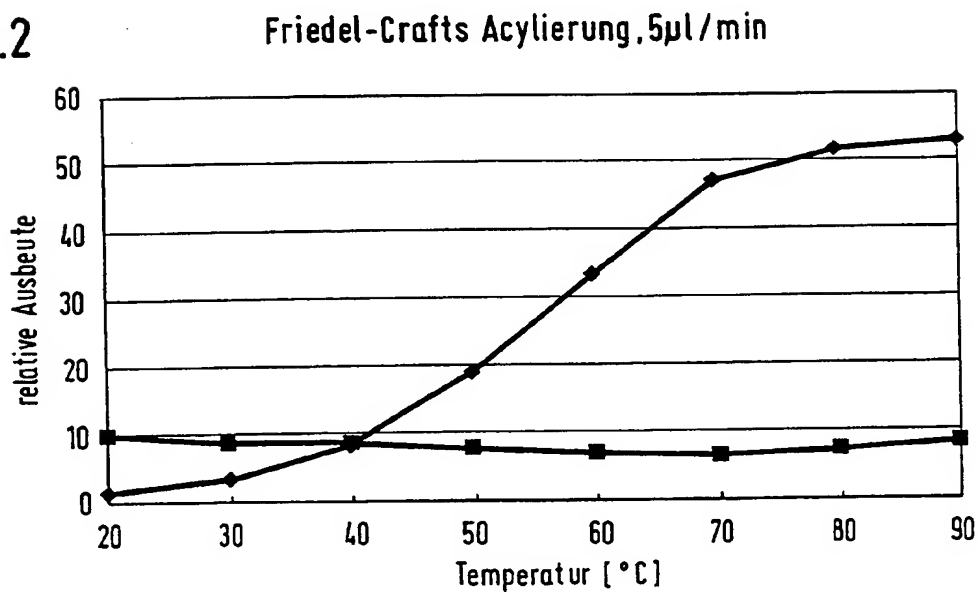
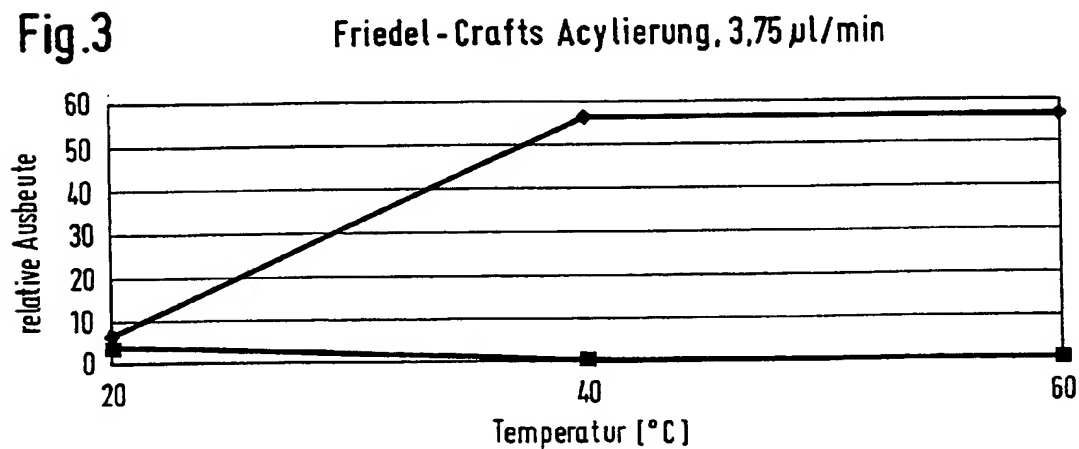


Fig.3



# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 00/06318

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C07B41/06 C07C45/46 B01J19/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C07B C07C B01J

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 99 22857 A (BRITISH NUCLEAR FUELS) 14 May 1999 (1999-05-14) page 6, line 4 -page 8, line 7; claims ---	1
A	T. P. SMYTHE: "Toward a clean alternative to Friedel-Crafts acylation: in situ formation, observation, and reaction of an acyl bis(trifluoroacetyl)phosphate and related structures" JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY, vol. 63, no. 24, 27 November 1998 (1998-11-27), pages 8946-8951, XP002149091 EASTON US cited in the application page 8946 -page 8947 --- -/-	1

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

### \* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- \*&\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

13 October 2000

Date of mailing of the international search report

03/11/2000

Name and mailing address of the ISA  
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Wright, M

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 00/06318

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>WO 96 30113 A (MERCK PATENT)  3 October 1996 (1996-10-03)  cited in the application  abstract</p> <p>-----</p>	1

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 00/06318

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
W0 9922857 A	14-05-1999	AU 1163099 A EP 1028801 A ZA 9810107 A	24-05-1999 23-08-2000 16-04-1999
W0 9630113 A	03-10-1996	DE 19511603 A EP 0879083 A US 5904424 A	02-10-1996 25-11-1998 18-05-1999